

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 0 696 605 A1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:
14.02.1996 Patentblatt 1996/07

(21) Anmeldenummer: 95112008.8

(22) Anmeldetag: 31.07.1995

(51) Int. Cl.⁶: **C08G 18/42**, C08G 18/40,
C08G 63/00, C08G 63/06,
C08G 64/18, A61L 27/00,
A61L 31/00, A61L 17/00

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI NL PT SE

(30) Priorität: 10.08.1994 CH 2478/94

(71) Anmelder:
• Neuenschwander, Peter
CH-5400 Baden (CH)
• Uhlischmid, Georg K.
CH-8044 Zürich (CH)
• Suter, Ulrich W.
CH-8050 Zürich (CH)

(72) Erfinder:
• Neuenschwander, Peter
CH-5400 Baden (CH)
• Uhlischmid, Georg K.
CH-8044 Zürich (CH)

• Suter, Ulrich W.
CH-8050 Zürich (CH)
• Ciardelli, Gianluca
CH-8051 Zürich (CH)
• Hirt, Thomas
CH-8737 Gommiswald (CH)
• Kelsner, Olivier
CH-8004 Zürich (CH)
• Kojima, Kazushige
455-Nagoya (JP)
• Lendlein, Andreas
D-56427 Siershahn (DE)
• Matter, Sandro
CH-4800 Zofingen (CH)

(74) Vertreter: Patentanwälte
Schaad, Balass & Partner AG
CH-8034 Zürich (CH)

(54) Biokompatibles Blockcopolymer

(57) Das biokompatible Multiblockcopolymer ist durch lineare Polykondensation erhältlich. Die Polykondensation erfolgt von mindestens zwei α,ω -Dihydroxypolyestern und/oder α,ω -Dihydroxypolyethern mit Diisocyanat, Disäurehalogenid oder Phosgen. Vorzugsweise ist das Blockcopolymer im menschlichen oder tierischen Körper abbaubar. Das Blockcopolymer eignet sich für die Herstellung medizinischer Implantate und chirurgischer Hilfsmittel.

EP 0 696 605 A1

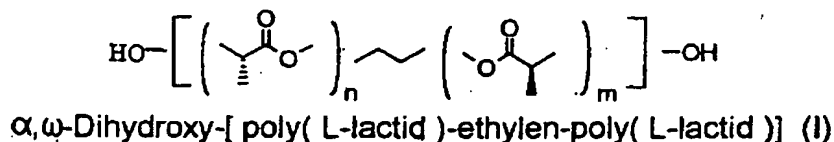
Blockcopolymere weisen in Abhängigkeit von dieser Verteilungsstatistik unterschiedliche physikalische Eigenschaften auf.

Beispiele für Makrodiole, die durch ringöffnende Polymerisation von cyclischen Estern oder Lactonen in Gegenwart eines Katalysators erhalten werden und zur Herstellung der erfindungsgemässen Blockcopolymere verwendet werden können, sind nachfolgend unter a) bis c) aufgeführt.

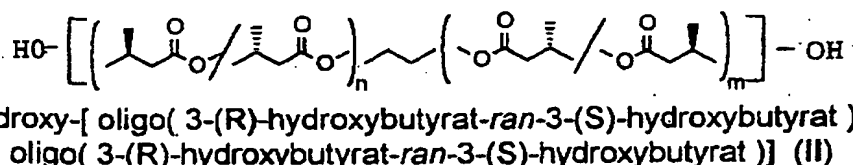
Die Nomenklatur, wie sie hier verwendet wird, richtet sich nach W.V. Metanowski, Compendium of Macromolecular Nomenclature, Blackwell Scientific Publications (1991). Soweit "ran"-Verteilung aufgeführt ist, werden darunter auch die mit dem Begriff "stat" bezeichneten Verteilungen verstanden.

Die Buchstaben m, n, p, q, r und s in den Formeln a) bis e) stehen für 0 oder eine ganze Zahl von vorzugsweise 1 bis 50.

a) Homo-Makrodiole

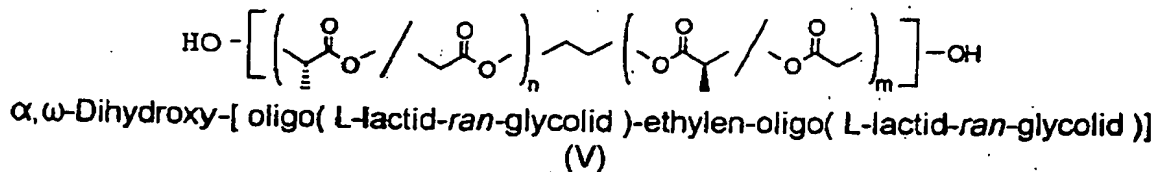
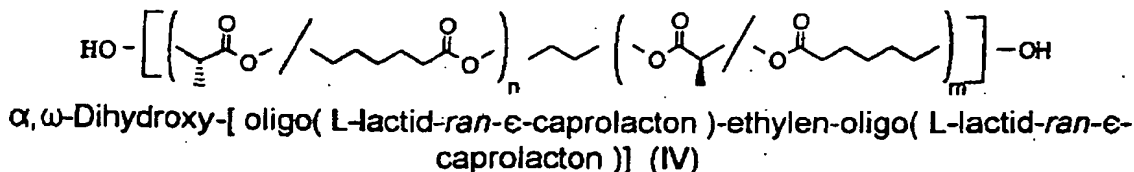
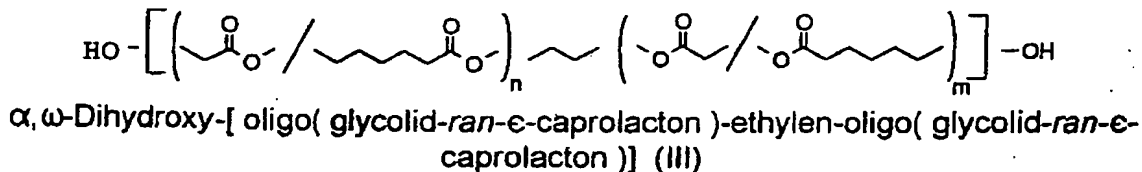


b) Co-Makrodiole aus dem Racemat eines Lactons

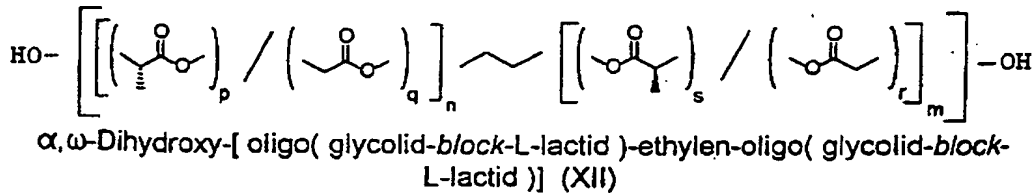
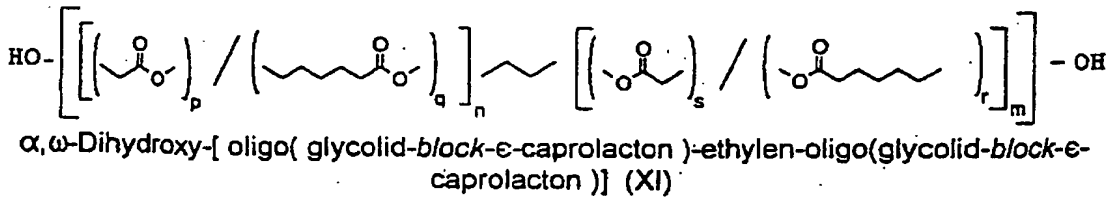
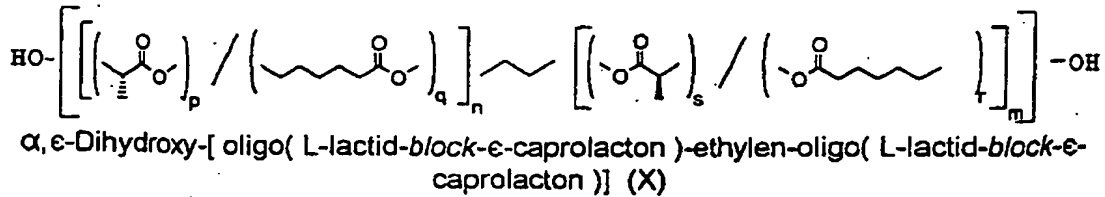


c) Co-Makrodiole, die durch Copolymerisation zweier oder mehrerer verschiedener Lactone und/oder cyclische Diester hergestellt werden.

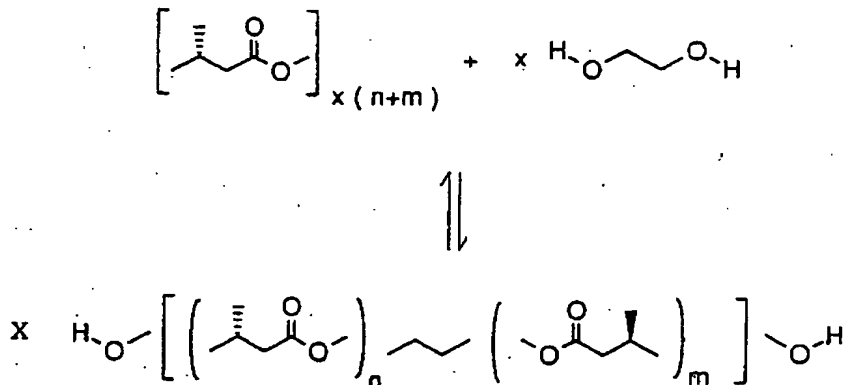
c1) Makrodiole, deren Mikrostruktur durch die Menge des Katalysators beeinflusst worden ist:



e) Co-Makrodiole mit Blockstruktur



Das Makrodiol α, ω -Dihydroxy[oligo(3-(R)-hydroxybutyrat)-ethylen-oligo(3-(R)-hydroxybutyrat)] kann alternativ durch Transesterifikation von Poly-((R)-3-hydroxybuttersäure) mit Ethylenglykol vorzugsweise in hoher Konzentration in Diglym bei 135°C in Anwesenheit von Dibutyl-Zinn-Dilaurat als Katalysator hergestellt werden.



α, ω -Dihydroxy[oligo(3-(R)-hydroxybutyrat)-ethylen-oligo(3-(R)-hydroxybutyrat)].

In der gleichen Weise können auch die Copolymeren von 3-(R)-hydroxybuttersäure und 3-Hydroxyvaleriansäure (Biopol mit HV-Gehalt bis ca. 12%) transesterifiziert werden.

Als Diisocyanate für die Herstellung der Polyurethanvariante der erfindungsgemässen Blockcopolymeren eignen sich insbesondere Hexamethyldiisocyanat, 2,2,4-Trimethylhexamethyldiisocyanat, Cyclohexyl-1,4-diisocyanat, Cyclohexyl-1,2-diisocyanat, Isophorondiisocyanat, Methylenedicyclohexyldiisocyanat und L-Lysindiisocyanatmethylester.

Für die Herstellung der Polyestervariante der erfindungsgemässen Blockcopolymeren eignen sich insbesondere die Disäurehalogenide von Oxalsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Glutarsäure, Adipinsäure, Pimelinsäure, Korksäure, Azelainsäure, Trimethyladipinsäure, Sebazinsäure, Dodecandisäure, Tetradecandisäure und Hexadecandisäure.

Die erfindungsgemässen Blockcopolymeren sind aus zwei Arten von Makrodiolen, d.h. Blockbausteinen, aufgebaut, wobei vorzugsweise das eine Makrodiol im Blockcopolymer kristalline Bereiche und das andere Makrodiol amorphe

Zur covalenten Bindung des Peptids RGDS an ein erfindungsgemässes Blockcopolymer kann in einem heterogenen System von Wasser / festes Blockcopolymer ein wasserlösliches Carbodiimid als Aktivator eingesetzt werden.

Die erfindungsgemässen Blockcopolymere sind in organischen Lösungsmitteln löslich und haben den besonderen Vorteil, dass ihre physikalischen, chemischen und biologischen Eigenschaften durch Variieren der Bausteine innerhalb eines breiten Spektrums eingestellt werden können. So können die erfindungsgemässen Blockcopolymere der jeweiligen spezifischen Verwendung angepasst werden. Beispielsweise können die erfindungsgemässen Blockcopolymere, wie es in den Beispielen gezeigt wird, biologisch und sogar im menschlichen oder tierischen Körper abbaubar sein. Die letztgenannte Eigenschaft ist insbesondere für die Verwendung der erfindungsgemässen Blockcopolymere für medizinische Implantate wichtig.

Eine weitere wichtige Eigenschaft der erfindungsgemässen Blockcopolymere ist ihre thermoplastische Verarbeitbarkeit als Folge der linearen Verknüpfung der Grundbausteine. Im allgemeinen sind die Blockcopolymere bei Temperaturen zwischen 80°C bis 200°C, vorzugsweise zwischen 100°C und 140°C, verarbeitbar. Dieser Temperaturbereich bringt für medizinische Implantate den Vorteil der Anpassbarkeit der Form und Grösse des Implantates. Weiterhin kann chirurgisches Nahtmaterial verschweisst werden, was den Verzicht auf das komplizierte Verknüpfen ermöglicht.

Die Implantate können auch in Form eines Rohres vorliegen. Unter einem Rohr werden auch Schläuche verstanden. Die Rohre können runde, elliptische und mehreckige Querschnitte aufweisen, wobei innerhalb eines Rohres auch mehrere Kanäle angeordnet sein können. Bei den erfindungsgemässen Implantaten kann eine Neubildung einer funktionellen Gefässwand oder eines Nervs erfolgen. Durch einen Ueberzug mit funktionellen Gefässzellen kann ein thrombotischer Verschluss in der Langzeitanwendung vermieden werden. Für bestimmte Verwendungen kann das Implantatmaterial, d.h. das Blockcopolymer, eine poröse Struktur aufweisen. Es kann auch Kapselform zur Aufnahme von pharmazeutischen Wirkstoffen oder Diagnostika auch in Form von Partikeln aufweisen.

Nachfolgend werden einige Verwendungen der erfindungsgemässen Blockcopolymere im medizinischen Bereich aufgeführt. Selbstverständlich sind weitere Verwendungen möglich.

Herstellung rohrförmiger Strukturen (Gefässersatz, Luftröhrenersatz, Ersatz anderer biologischer Rohrstrukturen) in fester, spiralförmiger, flexibler, expandierbarer, selbstexpandierender, geflochtener und trikotierter Form, die entsprechend dem biologischen und funktionellen Bedarf an der Innen- resp. Aussenseite, physikalisch und pharmakologisch adequat strukturiert oder beschichtet sein können. Die pharmakologischen Substanzen werden entweder durch Absorption oder covalente chemische Bindung am Blockcopolymer festgehalten. Herstellung von Stents (starr, expandierbar, selbst-expandierend) für Gefässe oder andere biologische Röhrenstrukturen (Oesophagus, Gallenwege, Harnwege).

Herstellung folienförmiger Strukturen (Wundabdeckung, Membranoxygenatoren, Hornhautersatzgrundlage etc.). Herstellung fadenförmiger Strukturen (chirurgisches Nahtmaterial, Grundlage gewobener, geflochtener oder trikotierter Strukturen).

Herstellung clipförmiger oder klammerförmiger Strukturen für Klammernahtgeräte, Klammern zum Unterbinden kleiner Blutgefässe und Ausnützung der thermoplastischen Eigenschaften zum Verschluss.

Herstellung fester bis gelartiger oder poröser Strukturen als Matrix für die Herstellung von einfachen oder zusammengesetzten biologischen Geweben in vitro (Tissue engineering) oder in vivo (prekonditionierter Platzhalter für Hautersatz, Fettgewebe, Sehnen, Knorpel und Knochen, Nerven etc.). Anwendung in der topischen Wundbehandlung.

Herstellung polymerer Strukturen, die, auf Grund der physikalischen resp. biologischen Ladungseigenschaften und physikalischen Strukturen (Schäume, Gel, Mikro-Nanosphären) und der Oberflächenstruktur, die Abgabe therapeutisch (Hormone, Medikamente) oder kosmetisch (Liposome, Proteine, Vitamine etc.) über innere anatomische Strukturen oder über die Haut ermöglichen.

Anwendung zur Verödung von Varikocelen, Varizen der Beine, Oesophagusvarizen) oder von gastro-intestinalen Blutungsquellen (endoskopisch oder transvaskulär).

Herstellung polymerer Strukturen, die in geeigneter Form und Beladung mit bioaktiven Substanzen der reversiblen oder irreversiblen Antikonzepion durch Blockierung (Oviduct, Ductus spermaticus) ermöglichen.

Herstellung künstlicher Gehörknöchelchen (Ossicles).

Verwendung des Blockcopolymers als Grundlage für Züchtung von Hornhautzellen auf Folien zur Transplantation als Hornhautersatz.

Verwendung des Blockcopolymers in entsprechender physikalischer und/oder biologischer Form in der Medizinischen-, Dental-, Mikro- oder Nanotechnologie.

Verwendung in einer Form die in bildgebenden Verfahren (Röntgen, CT, NMR, Chemoembolisation, PET, Mikroskopie) therapeutisch und/oder diagnostisch einsetzbar ist. Die Verarbeitung der erfindungsgemässen Blockcopolymere kann nach bekannten Verfahren durch Extrusion oder Spritzgiessen erfolgen. Folien sind auch durch Verpressen herstellbar. Durch verschiedene bekannte Verfahren, wie Dipcoating oder Phaseninversion bzw. Salzzugabe zur Lösung des Blockcopolymers und Fällung des Polymers können offenporige Strukturen erzeugt werden.

Die mechanischen Eigenschaften der erfindungsgemässen Blockcopolymere sind stark von der Wahl der kristallinen Komponente, deren Molekulargewicht und Massenanteil, sowie der Wahl der nicht-kristallinen Komponente abhängig. Je nach Zusammensetzung können die Blockcopolymere einen E-Modul von 5 MPa bis 2 GPa aufweisen. Es wurden Reissfestigkeiten von 5 bis 20 MPa und Reissdehnungen von 20 bis 900% beobachtet. Die Oberflächenenergien sind

Herstellung von α,ω -Dihydroxy-[poly(L-lactid) ethylen poly(L-lactid)] aus L,L-Dilactid (Makroansatz) 100,8 g (0,7 mol) L,L-Dilactid, 1,30 g (21 mmol)

5 Ethylenglycol und 0,19 g (0,8 mmol) Dibutylzinnoxid werden in einem 500 ml Zweihalskolben unter N_2 (Qualität 5.0) für 60 Minuten auf 120°C erhitzt.

Aufarbeitung

10 Das Reaktionsgemisch wird in 20 ml (Makroansatz: 200 ml) 1,2-Dichlorethan gelöst und durch Chromatographie über eine 20-25 cm lange Silicagelsäule gereinigt. Dabei wird die Säule mit Petrolether angesetzt. Als Fließmittel wird 1,2-Dichlorethan verwendet. Nach Einengen des Lösungsmittels wird in fünffachem Volumenüberschuß an Petrolether ausgefällt und anschließend zweimal mit Petrolether gewaschen. Das Produkt wird 3 Tage unter Hausvakuum bei 80°C, dann für einen Tag unter Hochvakuum getrocknet.

15 Beispiel 3

Makrodiole, hergestellt aus dem Racemat eines Lactons

20 Herstellung von α,ω -Dihydroxy-[oligo(3-(R)-hydroxybutyrat-ran-3-(S)-hydroxybutyrat) ethylen oligo(3-(R)-hydroxybutyrat-ran-3-(S)-hydroxybutyrat)] aus rac- β -Butyrolacton (Halbmikroansatz)

8,609 g (0,1 mol) rac- β -Butyrolacton, 182 mg (2,9 mmol) Ethylenglycol und 500 mg (2,0 mmol) Dibutylzinnoxid werden in einem 100 ml Zweihalskolben unter N_2 (Qualität 5.0) für 120 Minuten auf 135°C erhitzt.

25 Herstellung von α,ω -Dihydroxy-[oligo(3-(R)-hydroxybutyrat-ran-3-(S)-hydroxybutyrat) ethylen oligo(3-(R)-hydroxybutyrat-ran-3-(S)-hydroxybutyrat)] aus rac- β -Butyrolacton (Makroansatz)

60,3 g (0,7 mol) rac- β -Butyrolacton, 1,30 g (21 mmol) Ethylenglycol und 0,20 g (0,8 mmol) Dibutylzinnoxid werden in einem 500 ml Zweihalskolben unter N_2 (Qualität 5.0) für 120 Minuten auf 135°C erhitzt.

30

Aufarbeitung

35 Das Reaktionsgemisch wird in 20 ml (Makroansatz: 200 ml) 1,2-Dichlorethan gelöst und durch Chromatographie über eine 20-25 cm lange Silicagelsäule gereinigt. Dabei wird die Säule mit Petrolether angesetzt. Als Fließmittel wird 1,2-Dichlorethan verwendet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird in fünffachem Volumenüberschuß an Petrolether ausgefällt und anschließend zweimal mit Petrolether gewaschen. Das Produkt wird 3 Tage unter Hausvakuum bei 80°C, dann für drei Tage unter Hochvakuum getrocknet.

Beispiel 4

40

Makrodiole, hergestellt aus zwei oder mehreren Lactonen

Herstellung von α,ω -Dihydroxy-[oligo(glycolid-ran- ϵ -caprolacton) ethylen oligo(glycolid-ran- ϵ -caprolacton)] aus Diglycolid und ϵ -Caprolacton (Halbmikroansatz)

45

2,9 g (0,025 mol) Diglycolid, 5,7 g (0,05 mol) ϵ -Caprolacton, 186 mg (3 mmol) Ethylenglycol und 25 mg (0,1 mmol) Dibutylzinnoxid werden in einem 100 ml Zweihalskolben unter N_2 (Qualität 5.0) für 30 Minuten auf 140°C erhitzt.

50 Herstellung von α,ω -Dihydroxy-[oligo(glycolid-ran- ϵ -caprolacton) ethylen oligo(glycolid-ran- ϵ -caprolacton)] aus Diglycolid und ϵ -Caprolacton (Makroansatz)

20,3 g (0,175 mol) Diglycolid, 40,0 g (0,35 mol) ϵ -Caprolacton, 1,30 g (21 mmol) Ethylenglycol und 174 mg (0,7 mmol) Dibutylzinnoxid werden in einem 500 ml Zweihalskolben unter N_2 (Qualität 5.0) für 30 Minuten auf 140°C erhitzt.

55 Aufarbeitung

Das Reaktionsgemisch wird in 20 ml (Makroansatz: 200 ml) 1,2-Dichlorethan gelöst und durch Chromatographie über eine 20-25 cm lange Silicagelsäule gereinigt. Dabei wird die Säule mit Petrolether angesetzt. Als Fließmittel wird 1,2-Dichlorethan verwendet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird in fünffachem Volumenüberschuß an Petrolether

Beispiel 7

Makrodiole aus Polyetherdiol und Diglycolid (ohne Katalysator)

- 5 Herstellung von α, ω -Dihydroxy-[oligo(glycolid)poly(tetrahydrofuran)oligo(glycolid)] aus Poly(tetrahydrofuran) und Diglycolid

Trocknung von Poly(tetrahydrofuran)

- 10 50 g (0,077 mol) Poly(tetrahydrofuran) ($M_n=650$) werden in 100 ml 1,2-Dichlorethan gelöst und in einem Soxhlet-Extraktor, der mit Molsieb A4 beschickt wird, getrocknet. Das Molsieb wird nach 2 bis 3 Stunden Trocknung jeweils ausgetauscht. Es wird dabei unter Stickstoff gearbeitet. Nach der Trocknung wird das Lösungsmittel abdestilliert.

Polymerisation mit Diglycolid

- 15 50 g (0,077 mol) Poly(tetrahydrofuran) ($M_n=650$) und 4,47 g (0,077 mol) Diglycolid werden in einem 250 ml Zweihalskolben unter Stickstoff für 3 Tage auf 135°C erhitzt.

Aufarbeitung

- 20 Das Reaktionsgemisch wird aus einer Lösung mit vorgetrocknetem 1,2-Dichlorethan in Hexan umgefällt.

Beispiel 8

- 25 Makrodiole aus Polyetherdiol und Diglycolid (mit Katalysator)

Herstellung von α, ω -Dihydroxy-[oligo(glycolid)poly(tetrahydrofuran)oligo(glycolid)] aus Poly(tetrahydrofuran) und Diglycolid mit Katalysator

- 30 Trocknung von Poly(tetrahydrofuran)

50 g (0,077 mol) Poly(tetrahydrofuran) ($M_n=650$) werden in 100 ml 1,2-Dichlorethan gelöst und in einem Soxhlet-Extraktor, der mit Molsieb A4 beschickt wird, getrocknet. Das Molsieb wird nach 2 bis 3 Stunden Trocknung jeweils ausgetauscht. Es wird dabei unter Stickstoff gearbeitet. Nach der Trocknung wird das Lösungsmittel abdestilliert.

Polymerisation mit Diglycolid

50 g (0,077 mol) Poly(tetrahydrofuran) ($M_n=650$), 4,47 g (0,077 mol) Diglycolid und 75 mg (0,3 mmol) Dibutylzinnoxid werden in einem 250 ml Zweihalskolben unter Stickstoff für 15 Minuten auf 135°C erhitzt.

Aufarbeitung

- 45 Das Reaktionsgemisch wird in 100 ml 1,2-Dichlorethan (vorgetrocknet) gelöst und durch Chromatographie über eine 20 bis 25 cm lange Silicagelsäule gereinigt. Dabei wird die Säule mit Petrolether angesetzt. Als Fließmittel wird 1,2-Dichlorethan verwendet. Nach Einengen des Lösungsmittels wird im 5-fachen Überschuss an Petrolether ausgefällt. Das Produkt wird 3 Tage unter Hausvakuum bei 40°C, dann für einen Tag unter Hochvakuum getrocknet.

Definitionen:

- 50 HG3000 (kristallisierendes Segment)
 α, ω -Dihydroxy-[oligo(glycolid-*block*- ϵ -caprolacton) ethylen oligo(glycolid-*block*- ϵ -caprolacton)], vgl. 1-b-2, mit einer Molmasse $M=2479\text{g mol}^{-1}$ (VPO) und einem Molverhältnis $n(\text{Glycolid}) : n(\epsilon\text{-Caprolacton})$ von 2:1
 SG3000 (nicht kristallisierendes Segment)
 α, ω -Dihydroxy-[oligo(glycolid-*ran*- ϵ -caprolacton) ethylen oligo(glycolid-*ran*- ϵ -caprolacton)], vgl. 2-b-1, mit einer Molmasse $M=2475\text{g mol}^{-1}$ (VPO) und einem Molverhältnis $n(\text{Glycolid}) : n(\epsilon\text{-Caprolacton})$ von 1:1
 55 SG500 (nicht kristallisierendes Segment)
 α, ω -Dihydroxy-[oligo(glycolid-*block*- ϵ -caprolacton) ethylen oligo(glycolid-*block*- ϵ -caprolacton)], vgl. 1-b-2, mit einer Mol-

* bei Raumtemperatur

Dichlorethan beigegeben. Die Reaktion wird nach 283 Stunden durch Ausfällen der Polymerlösung in tiefsiedendem Petrolether abgebrochen.

Reinigung:

Das Polymer wird erneut in 1,2-Dichlorethan gelöst und als Lösung in tiefsiedendem Petrolether ausgefällt. Danach wird das Polymer in Dioxan nochmals gelöst und durch eine G4 Nutsche filtriert, bevor das Polymer aus der Dioxanlösung in leicht basischem deionisiertem Wasser ausgefällt wird. Der pH-Wert des Wassers wird mit Natriumhydrogencarbonat auf 8-9 eingestellt. Danach wird das Polymer ein zweites Mal aus einer Dioxanlösung in deionisiertem Wasser ausgefällt.

Beispiel 11

Herstellung von Poly[$\{\alpha,\omega$ -dihydroxy-oligo(3-(R)-hydroxybuttersäure-co-3-(R)-hydroxyvaleriansäure)-ethylen-oligo(3-(R)-hydroxybuttersäure-co-3-(R)-hydroxyvaleriansäure)-alt-(2,6-diisocyanatcapronsäuremethylester))-co- $\{\alpha,\omega$ -dihydroxy-oligo(ϵ -caprolacton)-ethylenoxyethylen-oligo(ϵ -caprolacton)-alt-(2,6-diisocyanatcapronsäuremethylester)]
(Formel 11 auf Formelblatt)

18.00 g (7.86 mmol) PHB/HV-diol und 18.00 g (14.95 mmol) PCL-Diol werden in 100 ml 1,2-Dichlorethan in einem Zweihalskolben bei 80°C gelöst. Anschliessend werden 20 ml des Lösungsmittel bei einer Ölbadtemperatur von 110°C abdestilliert. Danach wird das Lösungsmittel über einen mit ca. 30 g Molekularsieb A4 (4Å Porengrösse) gefüllten Soxhlet destilliert bis der Wassergehalt im Soxhlet bei 3.8 ppm liegt. Die Lösung wird durch Abdestillieren von Lösungsmittel aufkonzentriert bis im Kolben eine leicht viskose, noch rührbare Lösung zurückbleibt. Anschliessend wird die Apparatur unter einen leichten Stickstoffüberdruck gesetzt. Nachdem die Temperatur des Ölbad auf 80°C reduziert wurde, werden 4.845 g (22.83 mmol) Lysinmethylesterdiisocyanat zugegeben. Um den Rührer in Bewegung zu halten, kann je nach Bedarf etwas trockenes 1,2-Dichlorethan zugegeben. Nach 188.75 Stunden Reaktionszeit werden 0.138 g (0.65 mmol) Lysinmethylesterdiisocyanat zugegeben. Die Reaktion wird nach 194.25 Stunden durch Ausfällen der Polymerlösung in tiefsiedendem Petrolether abgebrochen.

Reinigung:

Das Polymer wird in Dioxan gelöst und die Lösung durch eine G4 Nutsche filtriert, bevor das Polymer aus der Dioxanlösung in deionisiertem Wasser ausgefällt wird. Danach wird das Polymer ein weiteres Mal aus einer Dioxanlösung in deionisiertem Wasser ausgefällt.

Beispiel 12

Herstellung von Poly[$\{\alpha,\omega$ -dihydroxy-oligo(3-(R)-hydroxybuttersäure-co-3-(R)-hydroxyvaleriansäure)-ethylen-oligo(3-(R)-hydroxybuttersäure-co-3-(R)-hydroxyvaleriansäure)-alt-(2,6-diisocyanatcapronsäuremethylester))-co- $\{\alpha,\omega$ -dihydroxy-oligo(adipinsäure-alt-(butandiol; diethylenglykol; ethylenglykol))-alt-(2,6-diisocyanatcapronsäuremethylester)]
(Formel 12 auf Formelblatt)

10.02 g (4.38 mmol) PHB/HV-diol und 10.02 g (10.02 mmol) Diorez werden in 100 ml 1,2-Dichlorethan in einem Zweihalskolben bei 80°C gelöst. Anschliessend werden 20 ml des Lösungsmittels bei einer Ölbadtemperatur von 110°C abdestilliert. Danach wird das Lösungsmittel über einen mit ca. 30 g Molekularsieb A4 (4Å Porengrösse) gefüllten Soxhlet destilliert bis der Wassergehalt im Soxhlet bei 4.5 ppm liegt. Die Lösung wird durch Abdestillieren von Lösungsmittel aufkonzentriert bis im Kolben eine leicht viskose, noch rührbare Lösung zurückbleibt. Anschliessend wird die Apparatur unter einen leichten Stickstoffüberdruck gesetzt. Nachdem die Temperatur des Ölbad auf 80°C reduziert wurde, werden 3.0818 g (14.52 mmol) Lysinmethylesterdiisocyanat zugegeben. Um den Rührer in Bewegung zu halten, kann je nach Bedarf etwas trockenes 1,2-Dichlorethan zugegeben werden. Nach 76.2 Stunden Reaktionszeit werden 0.08 g (0.38 mmol) Lysinmethylesterdiisocyanat zugegeben. Die Reaktion wird nach 166.3 Stunden durch Ausfällen der Polymerlösung in tiefsiedendem Petrolether abgebrochen.

Reinigung:

Das Polymer wird in Dioxan gelöst und die Lösung durch eine G4 Nutsche filtriert, bevor das Polymer aus der Dioxanlösung in deionisiertem Wasser ausgefällt wird. Danach wird das Polymer ein weiteres Mal aus einer Dioxanlösung in deionisiertem Wasser ausgefällt.

Halbmikroansatz (Beispiele 16 - 20)

Beispiel 16

- 5 Herstellung von Poly [poly(α,ω -Dihydroxy-poly(3-(R)-hydroxybutyrat)-ethylen-poly(3-(R)-hydroxybutyrat))-alt-2,2,4-trimethylhexamethylen-1,6-diisocyanat]-co-poly[α,ω -Dihydroxy-[oligo(glycolid-*ran-e*-caprolacton)-ethylenoligo(glycolid-*ran-e*-caprolacton))-alt-2,2,4-trimethylhexamethylen-1,6-diisocyanat]]

Das Polymer enthält die Segmente PHB und SG3000.

- 10 2.500g (1.1 mmol) PHB-Diol (α,ω -Dihydroxy-poly(3-(R)-hydroxybutyrat) ethylen poly(3-(R)-hydroxybutyrat))) und 2.500g (1.0 mmol) SG3000 (α,ω -Dihydroxy-[oligo(glycolid-*ran-e*-caprolacton) ethylen oligo(glycolid-*ran-e*-caprolacton)]) werden in 70ml trockenem (Wassergehalt < 5ppm nach der Karl Fischer Methode bestimmt) 1,2-Dichlorethan bei 70°C gelöst. Dabei wird in einer Standardrückflussapparatur unter N₂ gearbeitet. Zur Trocknung des Reaktionsgemisches wird das wasserhaltige Azeotrop des Lösungsmittels in einem Soxhletextraktor über Molekularsieb 4A destilliert. Die
- 15 Badtemperatur beträgt dabei 110°C. Das Molekularsieb wird sooft ausgetauscht bis ein Wassergehalt von <5ppm des abdestillierten Lösungsmittels erreicht ist. Es wird nun soviel Lösungsmittel abdestilliert bis im Kolben eine leicht viskose, noch rührbare Lösung zurückbleibt. Nach der Absenkung der Badtemperatur auf 80°C werden 0,441g (2.1 mmol) 2,2,4-Trimethylhexamethylen-diisocyanat zugegeben. Um den Rührer in Bewegung zu halten, kann je nach Bedarf etwas trockenes 1,2-Dichlorethan zugesetzt werden. Die Reaktion wird nach 284 Stunden durch Ausfällen in Hexan-Fraktion beendet.
- 20

Reinigung:

Das Polymer wird erneut in trockenem 1,2-Dichlorethan gelöst und als Lösung in Hexan-Fraktion ausgefällt.

25

30

35

40

45

50

55

Beispiel 17

Herstellung von Poly [poly[α,ω -Dihydroxy-poly(3-(R)-hydroxybutyrat)-ethylen-poly(3-(R)-hydroxybutyrat)]-alt-2,2,4-trimethylhexamethylen-1,6-diisocyanat]-co-poly[α,ω -Dihydroxy-[oligo(glycolid-*block*- ϵ -caprolacton)-ethylen-oligo(glycolid-*block*- ϵ -caprolacton)]-alt-2,2,4-trimethylhexamethylen-1,6-diisocyanat]]

Das Polymer enthält die Segmente PHB und HG3000.

2.500g (1.1 mmol) PHB-Diol (α,ω -Dihydroxy-poly(3-(R)-hydroxybutyrat) ethylen poly(3-(R)-hydroxybutyrat)) und 2.500g (1.0 mmol) HG3000 (α,ω -Dihydroxy-[oligo(glycolid-*block*- ϵ -caprolacton) ethylen oligo(glycolid-*block*- ϵ -caprolacton)] werden in 15ml trockenem Dimethylacetamid (Wassergehalt < 5 ppm nach der Karl Fischer Methode bestimmt) und 70ml trockenem (Wassergehalt < 5ppm nach der Karl Fischer Methode bestimmt) 1,2-Dichlorethan bei 70°C gelöst. Dabei wird in einer Standarddruckflussapparatur unter N₂ gearbeitet. Zur Trocknung des Reaktionsgemisches wird das wasserhaltige Azeotrop des Lösungsmittels in einem Soxhletextraktor über Molekularsieb 4A destilliert. Die Badtemperatur beträgt dabei 110°C. Das Molekularsieb wird sooft ausgetauscht bis ein Wassergehalt von <5ppm des abdestillierten Lösungsmittels erreicht ist. Es wird nun soviel 1,2-Dichlorethan abdestilliert bis im Kolben eine leicht viskose, noch rührbare Lösung zurückbleibt. Nach der Absenkung der Badtemperatur auf 80°C werden 0.441g (2.1 mmol) 2,2,4-Trimethylhexamethylendiisocyanat zugegeben. Um den Rührer in Bewegung zu halten, kann je nach Bedarf etwas trockenes Dimethylacetamid zugesetzt werden. Die Reaktion wird nach 330 Stunden durch Ausfällen in Hexan-Fraktion beendet.

Reinigung:

Das Polymer wird erneut in trockenem Dimethylacetamid gelöst und als Lösung in Hexan-Fraktion ausgefällt.

Beispiel 18

Herstellung von Poly [poly[α,ω -Dihydroxy-poly(3-(R)-hydroxybutyrat)-ethylen-poly(3-(R)-hydroxybutyrat)]-alt-2,2,4-trimethylhexamethylen-1,6-diisocyanat]-co-poly[α,ω -Dihydroxy-[oligo(glycolid-*block*- ϵ -caprolacton)-ethylen-oligo(glycolid-*block*- ϵ -caprolacton)]-alt-2,2,4-trimethylhexamethylen-1,6-diisocyanat]]

Das Polymer enthält die Segmente PHB und SG500.

2.500g (1.1 mmol) PHB-Diol (α,ω -Dihydroxy-poly(3-(R)-hydroxybutyrat) ethylen poly(3-(R)-hydroxybutyrat)) und 2.500g (5.3 mmol) SG500 (α,ω -Dihydroxy-[oligo(glycolid-*block*- ϵ -caprolacton) ethylen oligo(glycolid-*block*- ϵ -caprolacton)] werden in 15ml trockenem Dimethylacetamid (Wassergehalt < 5 ppm nach der Karl Fischer Methode bestimmt) und 70ml trockenem (Wassergehalt < 5ppm nach der Karl Fischer Methode bestimmt) 1,2-Dichlorethan bei 70°C gelöst. Dabei wird in einer Standarddruckflussapparatur unter N₂ gearbeitet. Zur Trocknung des Reaktionsgemisches wird das wasserhaltige Azeotrop des Lösungsmittels in einem Soxhletextraktor über Molekularsieb 4A destilliert. Die Badtemperatur beträgt dabei 110°C. Das Molekularsieb wird sooft ausgetauscht bis ein Wassergehalt von <5ppm des abdestillierten Lösungsmittels erreicht ist. Es wird nun soviel Lösungsmittel abdestilliert bis im Kolben eine leicht viskose, noch rührbare Lösung zurückbleibt. Nach der Absenkung der Badtemperatur auf 80°C werden 1.335 g (6.4 mmol) 2,2,4-Trimethylhexamethylendiisocyanat zugegeben. Um den Rührer in Bewegung zu halten, kann je nach Bedarf etwas trockenes Dimethylacetamid zugesetzt werden. Die Reaktion wird nach 330 Stunden durch Ausfällen in Hexan-Fraktion beendet.

Reinigung:

Das Polymer wird erneut in trockenem 1,2-Dichlorethan gelöst und als Lösung in Hexan-Fraktion ausgefällt.

Beispiel 19

Herstellung von Poly[poly[α,ω -Dihydroxy-[oligo(glycolid-*block*- ϵ -caprolacton)-ethylen-oligo(glycolid-*block*- ϵ -caprolacton)]-alt-2,2,4-trimethylhexamethylen-1,6-diisocyanat]-co-poly[α,ω -Dihydroxy-[oligo(glycolid-*ran*- ϵ -caprolacton)-ethylen-oligo(glycolid-*ran*- ϵ -caprolacton)]-alt-2,2,4-trimethylhexamethylen-1,6-diisocyanat]]

Das Polymer enthält die Segmente HG3000 und SG3000.

Herstellung einer Stammlösung: 1.000 g (0.4 mmol) HG3000 (α,ω -Dihydroxy-[oligo(glycolid-*block*- ϵ -caprolacton) ethylen oligo(glycolid-*block*- ϵ -caprolacton)] und 1.0000g (0.4 mmol) SG3000 (α,ω -Dihydroxy-[oligo(glycolid-*ran*- ϵ -caprolacton) ethylen oligo(glycolid-*ran*- ϵ -caprolacton)] werden in 20.000g trockenem Diglym (Wassergehalt < 10 ppm nach

Reinigung:

Das Polymer wird erneut in trockenem 1,2-Dichlorethan gelöst und als Lösung in Hexan-Fraktion ausgefällt.

5 Beispiel 22

Herstellung von Poly[poly(α,ω -Dihydroxy-poly(3-(R)-hydroxybutyrat)-ethylen-poly(3-(R)-hydroxybutyrat))-alt-2,2,4-trimethylhexamethylen-1,6-diisocyanat]-co-poly(α,ω -Dihydroxy-[oligo(glycolid-*block*- ϵ -caprolacton)-ethylen-oligo(glycolid-*block*- ϵ -caprolacton))-alt-2,2,4-trimethylhexamethylen-1,6-diisocyanat]]

Das Polymer enthält die Segmente PHB und HG3000.

(Formel 22 auf Formelblatt)

20.000g (8.7 mmol) PHB-Diol (α,ω -Dihydroxy-poly(3-(R)-hydroxybutyrat) ethylen poly(3-(R)-hydroxybutyrat))) und 20.000g (8.1 mmol) HG3000 (α,ω -Dihydroxy-[oligo(glycolid-*block*- ϵ -caprolacton) ethylen oligo(glycolid-*block*- ϵ -caprolacton)]) werden in 60ml trockenem Dimethylacetamid (Wassergehalt < 5 ppm nach der Karl Fischer Methode bestimmt) und 250ml trockenem (Wassergehalt < 5ppm nach der Karl Fischer Methode bestimmt) 1,2-Dichlorethan bei 70°C gelöst. Dabei wird in einer Standarddruckflussapparatur unter N₂ gearbeitet. Zur Trocknung des Reaktionsgemisches wird das wasserhaltige Azeotrop des Lösungsmittels in einem Soxhletextraktor über Molekularsieb 4A destilliert. Die Badtemperatur beträgt dabei 110°C. Das Molekularsieb wird sooft ausgetauscht bis ein Wassergehalt von <5ppm des abdestillierten Lösungsmittels erreicht ist. Es wird nun soviel 1,2-Dichlorethan abdestilliert bis im Kolben eine leicht viskose, noch rührbare Lösung zurückbleibt. Nach der Absenkung der Badtemperatur auf 80°C werden 3.5327g (16.8 mmol) 2,2,4-Trimethylhexamethylendiisocyanat zugegeben. Um den Rührer in Bewegung zu halten, kann je nach Bedarf etwas trockenes Dimethylacetamid zugesetzt werden. Die Reaktion wird nach 330 Stunden durch Ausfällen in Hexan-Fraktion beendet.

Reinigung:

Das Polymer wird erneut in trockenem 1,2-Dimethylacetamid gelöst und als Lösung in Hexan-Fraktion ausgefällt.

30 Beispiel 23

Herstellung von Poly[poly(α,ω -Dihydroxy-poly(3-(R)-hydroxybutyrat)-ethylen-poly(3-(R)-hydroxybutyrat))-alt-2,2,4-trimethylhexamethylen-1,6-diisocyanat]-co-poly(α,ω -Dihydroxy-[oligo(glycolid-*block*- ϵ -caprolacton)-ethylen-oligo(glycolid-*block*- ϵ -caprolacton))-alt-2,2,4-trimethylhexamethylen-1,6-diisocyanat]]

Das Polymer enthält die Segmente PHB und SG500.

(Formel 23 auf Formelblatt)

20.000g (8.7 mmol) PHB-Diol (α,ω -Dihydroxy-poly(3-(R)-hydroxybutyrat) ethylen poly(3-(R)-hydroxybutyrat))) und 20.000g (42.1 mmol) SG500 (α,ω -Dihydroxy-[oligo(glycolid-*block*- ϵ -caprolacton) ethylen oligo(glycolid-*block*- ϵ -caprolacton)]) werden in 60ml trockenem Dimethylacetamid (Wassergehalt < 5 ppm nach der Karl Fischer Methode bestimmt) und 250ml trockenem (Wassergehalt < 5ppm nach der Karl Fischer Methode bestimmt) 1,2-Dichlorethan bei 70°C gelöst. Dabei wird in einer Standarddruckflussapparatur unter N₂ gearbeitet. Zur Trocknung des Reaktionsgemisches wird das wasserhaltige Azeotrop des Lösungsmittels in einem Soxhletextraktor über Molekularsieb 4A destilliert. Die Badtemperatur beträgt dabei 110°C. Das Molekularsieb wird sooft ausgetauscht bis ein Wassergehalt von <5ppm des abdestillierten Lösungsmittels erreicht ist. Es wird nun soviel 1,2-Dichlorethan abdestilliert bis im Kolben eine leicht viskose, noch rührbare Lösung zurückbleibt. Nach der Absenkung der Badtemperatur auf 80°C werden 10.68g (50.8 mmol) 2,2,4-Trimethylhexamethylendiisocyanat zugegeben. Um den Rührer in Bewegung zu halten, kann je nach Bedarf etwas trockenes Dimethylacetamid zugesetzt werden. Die Reaktion wird nach 330 Stunden durch Ausfällen in Hexan-Fraktion beendet.

1.06 g (5.0 mmol) L-Lysin-diisocyanat-methylester (LIC) wird zugegeben und die Lösung ca. 24 h bei 75 °C gerührt. Der Verlauf der Polymerisation wird mit Gelpermeationschromatographie verfolgt bis keine Molekulargewichtszunahme mehr stattfindet. Dann wird 0.84 g (2.5 mmol) Phenacyl-10,11-dihydroxyundecanoat zugegeben und die Lösung noch 48 h bei 75 °C gerührt. Anschliessend werden weitere 0.1 g (0.47 mmol) LIC zugesetzt und die Reaktionsmischung bei 75 °C gerührt, bis keine Molekulargewichtszunahme mehr erfolgt. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und auf insgesamt 50 ml mit 1,2-Dichlorethan verdünnt. Das Polymer wird in Petrolether (tiefsiedende Fraktion) ausgefällt, abfiltriert und bei 40°C und 40 mbar im Trockenschrank 24 h getrocknet.

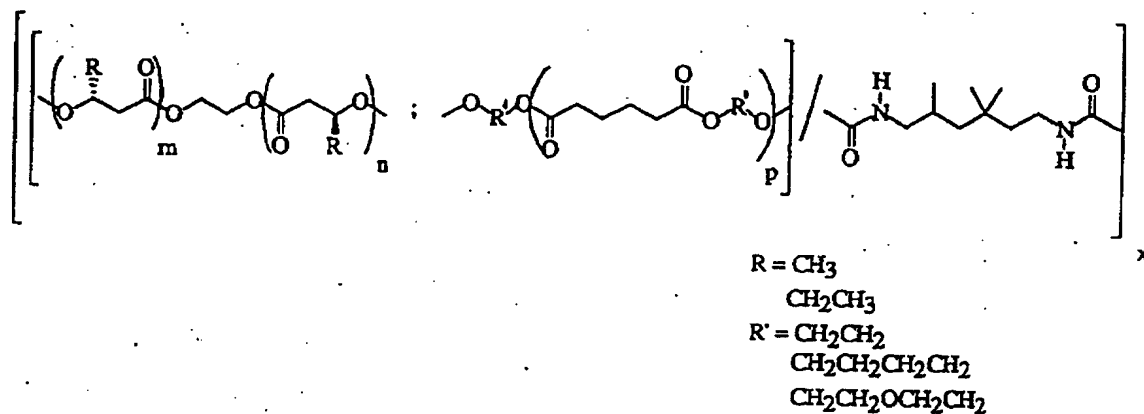
Beispiel 27

Herstellung von Poly[poly(α,ω -Dihydroxy-poly(3-(R)-hydroxybutyrat)-ethylen-poly(3-(R)-hydroxybutyrat))-alt-2,6-diisocyanatcapronsäuremethylester]-co-poly(α,ω -dihydroxy-[oligo(ϵ -caprolacton)-ethylen-oligo(ϵ -caprolacton))-alt-2,6-diisocyanatcapronsäuremethylester]-co-poly(10,11-dihydroxyundecansäure-alt-2,6-diisocyanatcapronsäuremethylester)]

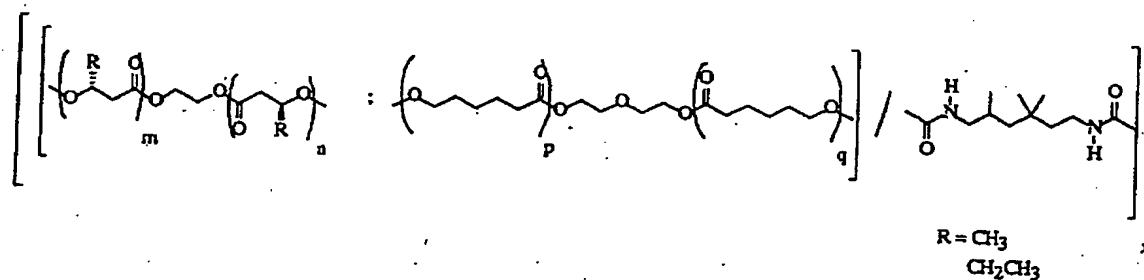
0.9g des oben beschriebenen Polymers werden in 20 ml Essigsäure gelöst und mit 6.9 g Zinkstaub versetzt. Das Gemisch wird 21 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das Zink abfiltriert und das Polymer in Petrolether gefällt. Nach NMR Analyse wird die Phenacylschutzgruppe der Phenacyl-10,11- dihydroxyundecanoateinheit quantitativ entfernt, während das Molekulargewicht des Polymeren um 8% abnimmt.

Patentansprüche

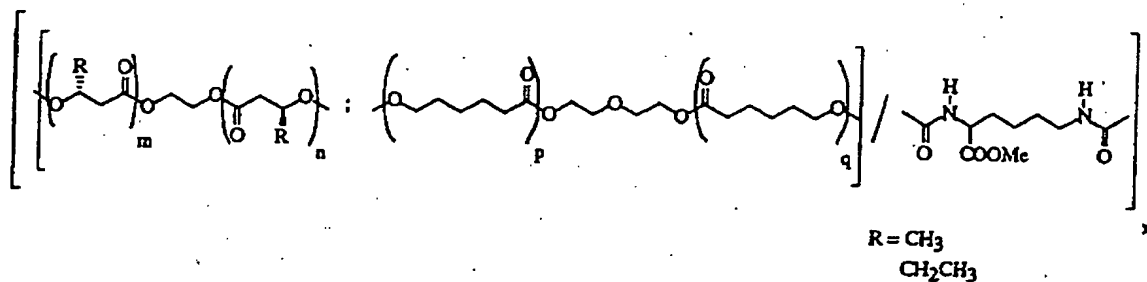
1. Biokompatibles Multiblockcopolymer, dadurch gekennzeichnet, dass es mindestens zwei chemisch verschiedene Blockbausteine enthält und durch lineare Polykondensation eines α,ω -Dihydroxy-polyesters, der durch Transesterifikation von Poly-(R)-3-hydroxybuttersäure bzw. deren Copolymeren mit 3-Hydroxyvaleriansäure mit Ethylenglykol erhältlich ist, entweder mit einem weiteren α,ω -Dihydroxy-polyester oder mit einem α,ω -Dihydroxy-polyether das ausgewählt ist aus der Gruppe von α,ω -Dihydroxy-poly(oxytetra-methylen), α,ω -Dihydroxy-poly(oxyethylen) und Copolymeren von Ethylenglykol und Propylenglykol, mit Diisocyanat, Disäurehalogenid oder Phosgen erhältlich ist.
2. Blockcopolymer nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es durch lineare Polykondensation mit Diisocyanat erhältlich ist.
3. Blockcopolymer nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es durch lineare Polykondensation mit Disäurehalogenid erhältlich ist.
4. Blockcopolymer nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es durch lineare Polykondensation mit Phosgen erhältlich ist.
5. Blockcopolymer nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die α,ω -Dihydroxy-polyester durch ringöffnende Polymerisation von cyclischen Estern und Lactonen, insbesondere von (L,L)-Dilactid, (D,D)-Dilactid, (D,L)-Dilactid, Diglycolid, β -(R)-Butyrolacton, β -(S)-Butyrolacton, β -rac-Butyrolacton und ϵ -Caprolacton und deren Gemische in Gegenwart eines aliphatischen Diols oder Polyetherdiols oder Polyesterdiols erhältlich sind.
6. Blockcopolymer nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der α,ω -Dihydroxy-polyether α,ω -Dihydroxy-poly(oxyethylen-co-oxypropylen) ist.
7. Blockcopolymer nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der α,ω -Dihydroxy-polyester α,ω -Dihydroxy-poly[adipinsäure-alt-(ethylenglykol;diethylenglykol)], α,ω -Dihydroxy-poly[adipinsäure-alt-(ethylenglykol;-propylenglykol)], α,ω -Dihydroxy-(oligo(ϵ -caprolacton)-ethylenoxyethylen-oligo-(ϵ -caprolacton)) oder Polycaprolactondiol ist.
8. Blockcopolymer nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens ein α,ω -Dihydroxy-polyester eine kristallisierende Verbindung ist, die bei Raumtemperatur im Blockcopolymer kristalline Bereiche bildet.
9. Blockcopolymer nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens ein α,ω -Dihydroxy-polyester eine nicht kristalline Verbindung ist, die im Blockcopolymer amorphe Bereiche bildet.

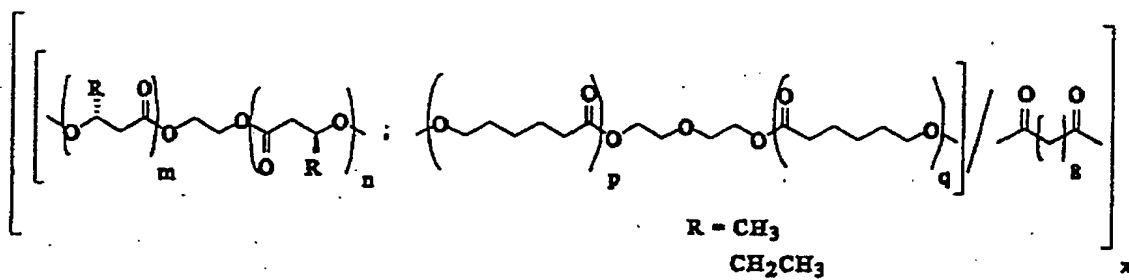
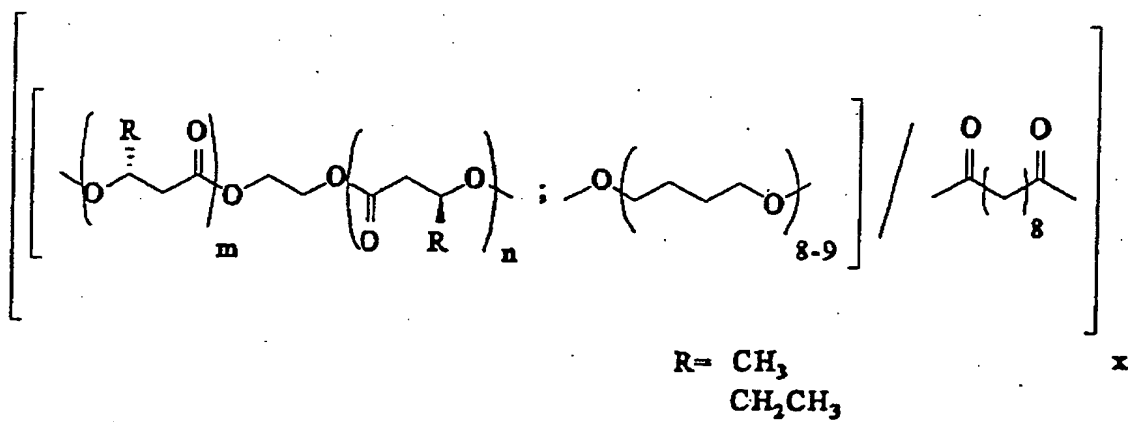
Formel 9

Formel 10

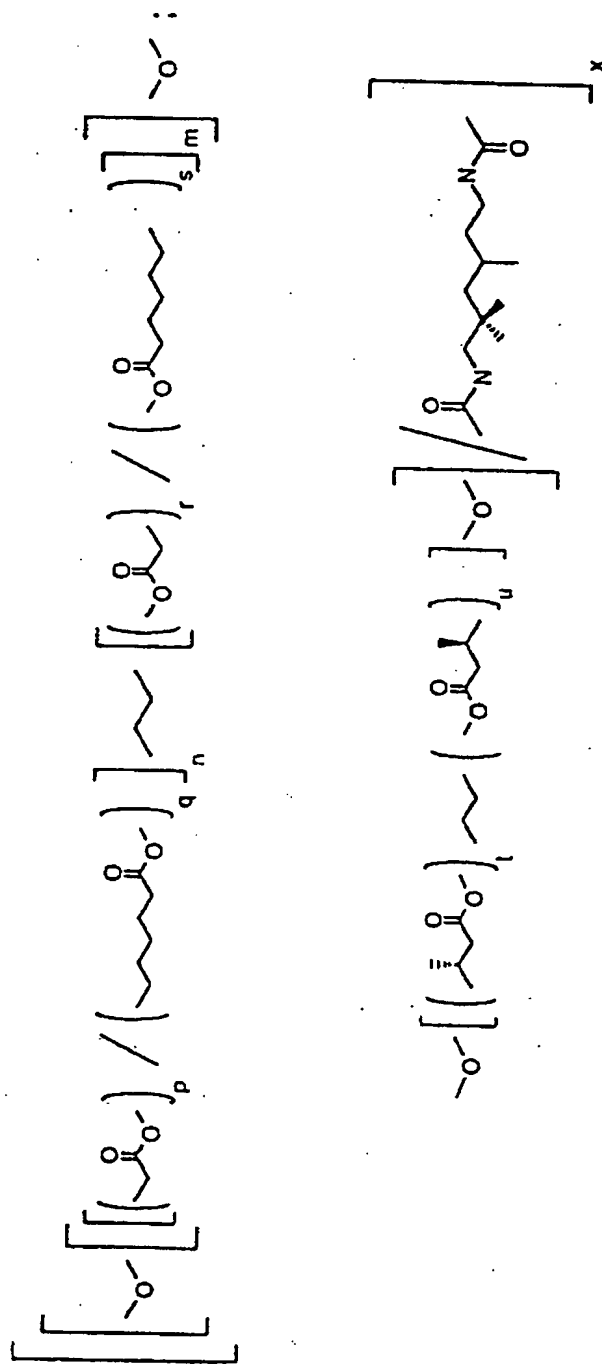


Formel 11



Formel 14Formel 15

Formel 23



Formel 26

